



WAR CG notulen rivaroxaban (Xarelto®)

rivaroxaban (Xarelto®), eerste bespreking

26 november 2018

FT-rapport

Inleiding De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid vindt de discussie rondom de definitie van hoog-risico goed te volgen en is akkoord met de gekozen benadering. Wel geeft het WAR-lid aan dat het Zorginstituut redelijk op de vlakte blijft bij het innemen van een standpunt hoe hoog-risico gedefinieerd zou kunnen worden. Dit zou anders mogen. Het absolute aangetoonde effect is volgens het WAR-lid klinisch relevant en weegt op tegen het bloedingsrisico.

Een ander WAR-lid vindt het rapport helder, GRADE is goed toegepast. Het WAR-lid pleit ervoor tabel 1 uit het artikel van de Compass studie in het rapport op te nemen; de tabel geeft een goede indicatie van het risicoprofiel van de gemiddelde patiënt in de COMPASS studie. Er is een goede analyse gedaan, maar de subgroep-analyses (pag. 15/34) lijken het WAR-lid verontreinigde studies, omdat er een grote overlap was, er waren patiënten die beide aandoeningen (zowel CAV als PAV) hadden. Daarover zou een opmerking moeten worden toegevoegd. Bij een hoog risico is het klinisch effect waarschijnlijk beter, maar ook de nadelen (meer kans op bloedingen), die kanttekening ontbreekt in het rapport. De risk ratio (RR) van 1,1 (onderaan pag. 16/34) kon het WAR-lid niet vinden in de studie. Toegelicht wordt dat dit niet in de publicatie van de Compass studie stond, maar in de EPAR werd deze wel genoemd. In de GRADE tabel wordt gesproken van onnauwkeurigheid bij de uitkomstmaat OS. Het WAR-lid vindt dat de onnauwkeurigheid niet kan worden bepaald als de klinische relevantiegrens niet vooraf is aangegeven. Bij punt 4 (stakers) is ook gedowngrade, en daar is wel een default klinische relevantiegrens gebruikt. Het betrouwbaarheidsinterval gaat dan over 1,25 heen, maar bij de gunstige effecten is geen klinische relevantiegrens benoemd omdat die onbekend was. Naarmate er meer comorbiditeit is, wordt de number needed to treat kleiner en de hazard ratio wordt kleiner. Echter, bij de mensen met hypertensie is de hazard ratio juist groter dan bij mensen zonder hypertensie. Het verhoogde risico kan beter worden omschreven om ongepast gebruik van het middel te voorkomen. Het WAR-lid adviseert om de SMART-score van $\geq 20\%$ te gebruiken, die komt redelijk overeen met de Compass-studie.

Er werd gesuggereerd dat de SMART-scores niet kunnen worden berekend uit het rapport met dit patiëntenbestand, omdat niet alle gegevens bekend zijn. Bij benadering kan het echter wel; niet per patiënt maar wel gemiddeld. Volgens een WAR-lid zou het gem. risicopercentage bij benadering uitkomen op 16%.

Een ander WAR-lid vindt de aftrek voor de ongunstige effecten op de GRADE wat streng. Andere WAR-leden kunnen zich daarin vinden.

Conclusie

De WAR-leden kunnen zich vinden in de concept eindconclusie van het

rapport dat rivaroxaban toegevoegd aan ASA een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen ASA. Het rapport wordt aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2021008364

BIA en FE-rapport

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid vond het een duidelijk rapport van een ondoorzichtig model. De algehele conclusie voor het model is dat de validiteit van het model niet voldoende duidelijk wordt gemaakt.

Het WAR-lid stelt voor om de fabrikant te vragen om de validiteit van het model heel systematisch aan te tonen. Het WAR-lid vermoedt dat er sprake is van over-correctie, omdat alle hartvaatziektesterfte uit de algehele sterfte wordt gehaald en dat is niet terecht. Dat is echter een vermoeden, want het is onvoldoende gedocumenteerd in het model. Het WAR-lid denkt niet dat het zonder meer waar is dat het een conservatieve aanname is om de hele COMPASS studiepopulatie mee te nemen en dan bij een hoger risico uit te komen op een gunstiger resultaat van de kosteneffectiviteit. Bij kortere levensduur is minder tijd om te profiteren van de gunstige effecten van het middel. Daarom adviseert het WAR-lid om de fabrikant om een gevoeligheidsanalyse te vragen. De utiliteiten voor de complicaties leek het WAR-lid aan de hoge kant. Wat ook niet conservatief is, is dat de effectiviteit de hele levensduur wordt doorgetrokken. Hier hoort een gevoeligheidsanalyse bij. Stoppen met medicatie is niet meegenomen, en dat moet wel. Verder is de vraag of het Zorginstituut zich moet houden aan de eigen richtlijnen en de kosten voor gewonnen levensjaren in de basecase analyse moeten worden meegenomen.

Een ander WAR-lid merkt op dat de ziektelast wordt ingeschat op 0,08. Dat roept de vraag op welke referentiewaarde moet worden gehanteerd voor het berekenen van de kans dat de behandeling kosteneffectief is. Dat kan veranderen als een hoogrisicogroep wordt behandeld in plaats van de gehele populatie uit de COMPASS studie. Uit het Markov-model bleek dat het mogelijk is dat in 3 maanden 2 kritieke events voorkomen, dat lijkt niet helemaal zoals het bedoeld is. Het WAR-lid vraagt of er voldoende rekening is gehouden met het schatten van de transitiekansen voor de verschillende events. Het wordt in compartimenten opgepakt, zodat duidelijk wordt wat de kans is op een event nadat iemand al een ander type event heeft gehad, dus in principe zit het erin, maar in het technische rapport dat erbij zit komt dat te weinig tot uiting. Het WAR-lid denkt dat stoppen met behandeling in de basecase analyse meegenomen moet worden. Verder moeten de mantelzorgkosten worden meegenomen. De ambulancekosten zijn wat onzichtbaar, en zitten mogelijk niet in de eventkosten. Er zijn veel onzekerheden daarom is er niet veel te zeggen over de resultaten.

BIA:

Een WAR-lid adviseert nog eens goed naar de berekeningswijze te kijken. Er is mogelijk overlap in de verschillende patiëntenpopulaties, maar de

vraag is of die helemaal weg is met de geregistreerde indicaties. Een ander WAR-lid vindt de gebruikte marktpenetratie erg laag en vraagt of dat logisch is. Toegelicht wordt dat de marktpenetratie is gebaseerd op de andere indicaties; de beoordelaar is daarin meegegaan. Er zijn ook andere middelen waarmee deze patiënten behandeld kunnen worden. Een ander WAR-lid vraagt of de lage marktpenetratie niet gebaseerd is op beginsituatie van de DOAC's? Toegelicht wordt dat dit de enige geregistreerde DOAC is voor deze indicatie. Er zal een opmerking over de onzekerheid worden toegevoegd bij het percentage.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie
2021008364

Een ander WAR-lid merkt op dat bij de FE grote kritiekpunten zijn genoemd, en stelt voor om volgens de afgesproken vaste rubricering te werken. Toegelicht wordt dat de systematiek is toegepast, zij het niet met de precieze terminologie omdat daar nog geen overeenstemming over is.

Conclusie

De kosteneffectiviteit is vooralsnog methodologisch onvoldoende onderbouwd.

Het FE-rapport en de budget impact analyse worden aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen.

rivaroxaban (Xarelto®), tweede bespreking

28 januari 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021008364

Farmacotherapie

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid stelt voor expliciet te benoemen in de brief aan de heer Elsmann van de NVVV dat hij geen uitspraak doet over het risico van de Nederlandse patiënten ten opzichte van de Compass-studie. De brief van de NVVC zette het WAR-lid aan het denken, omdat zij de SMART-criteria ter discussie lijken te stellen. Het WAR-lid mist de brief van de Vereniging Artsen Volksgezondheid (VAV), maar dat doet niets af aan de conclusie. De brief aan de VAV was niet bij de stukken gevoegd, en zal nog worden nagezonden naar de referenten.

Een ander WAR-lid vindt het rapport verbeterd ten opzichte van de vorige versie, en wijst nog op enkele tikfouten.

Nog een ander WAR-lid heeft wat moeite met de woorden 'verhoogd' en 'hoog', en is van mening dat deze teveel ruimte geven aan de fabrikant. Toegelicht wordt dat hierover flink is gediscussieerd; 'verhoogd' komt uit de indicatie, zoals geregistreerd door de EMA en gebaseerd uit de Compass-studie. Uit de reactie van de NVVC blijkt dat ze daar nog niet uit zijn. Het WAR-lid vindt het geen goede zaak om zoveel ruimte te geven aan de fabrikant. Het gaat om een heel grote groep patiënten. In het advies voor het FK staat 'verhoogd', en het WAR-lid steunt het advies om het stilliger neer te zetten. ZIN zal de tekst nog aanpassen en die aanpassingen voorleggen aan de referenten. Er zal consequent gesproken worden over 'hoog' en de term 'verhoogd' zal vermeden worden.

Farmaco economie

BIA en farmacoeconomisch rapport

Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie

Een WAR-lid miste in het rapport de reactie van de fabrikant, die is op zondagavond alsnog door de beoordelaar doorgestuurd. Het WAR-lid is van mening dat de gevoeligheidsanalyse met kosten in gewonnen levensjaren ook in dit dossier als basecase moet worden genomen, dat is volgens de richtlijn. De beoordelaar geeft aan dat voorlopig nog de afspraak is om dit alleen in een scenarioanalyse te laten zien. Op pag. 16/41 worden alle aannames in het model opgesomd. Het WAR-lid is van mening dat de keuze of aanname 6 acceptabel is of niet, helderder moet worden gemaakt. Het WAR-lid vindt de aanname acceptabel.

Een ander WAR-lid stelt voor de opmerking over mantelzorg te laten vervallen, de incidentie is niet zo hoog. Het WAR-lid vraagt om toelichting op het feit dat de fabrikant meent methodologische kwaliteit te kunnen claimen omdat het bedrag onder € 10 mln. ligt. Toegelicht wordt dat de fabrikant een FE-vrijstelling claimt omdat de budget impact onder € 10 mln. zou blijven. Aangezien de methodologische kwaliteit nu voldoende is, is ZIN daar verder niet op ingegaan. Daarnaast komt de range voor een

deel ook boven € 10 mln., en voor vrijstelling moet met zekerheid vaststaan dat de kosten onder de grens voor een FE-vrijstelling blijven. Een WAR-lid adviseert om de 80% therapietrouw op een andere manier aan te tonen. Toegelicht wordt dat dit niet nodig is, er is immers geen sprake van een FE-vrijstelling.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021008364

Conclusie

De WAR is het eens met de conclusie. Het FT wordt nogmaals voorgelegd aan de referenten samen met de reactie van ZIN aan de NVVC en de reactie van de VAV..